



Original

Indicaciones y resultados de trasplante hepático: experiencia del hospital universitario La Fe (1.181 pacientes)

Rodrigo Torres-Quevedo^{a,b,*}, Ángel Moya-Herraiz^b, Fernando San Juan^b, Jairo Rivera^b, Rafael López-Andujar^b, Eva Montalvá^b, Eugenia Pareja^b, Manuel De Juan^b, Victoria Aguilera^c, Marina Berenguer^c, Martín Prieto^c y José Mir^b

^aDepartamento de Anatomía Normal, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Chile

^bUnidad de Cirugía y Trasplante Hepático, Servicio de Medicina Digestivo, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^cUnidad de Hepatología, Servicio de Medicina Digestivo, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de enero de 2009

Aceptado el 7 de octubre de 2009

On-line el 7 de mayo de 2010

Palabras clave:

Trasplante hepático

Retrasplante

Causas

Morbilidad

Mortalidad

Supervivencia

RESUMEN

El trasplante hepático (ReTH) constituye la única opción terapéutica para el fracaso irreversible de un injerto hepático y corresponde a un 2,9-24,0% de todos los trasplantes hepáticos (TH). Técnicamente es difícil y conlleva un elevado índice de morbilidad inmediata y una menor supervivencia que el TH primario. Nuestro objetivo fue determinar la tasa de ReTH y las indicaciones, morbilidad, mortalidad postoperatoria y supervivencia actuarial del paciente retrasplantado.

Pacientes y método: Estudio de cohorte histórica de 1.181 pacientes trasplantados entre los años 1991 y 2006.

Resultados: De los 1.260 TH realizados, 79 fueron ReTH. Al momento del primer TH, no hubo diferencias con aquellos pacientes que no necesitaron ReTH. La tasa de ReTH fue del 6,3% y las causas más frecuentes fueron: trombosis de la arteria hepática (31,6%), recidiva de la cirrosis por VHC (30,4%) y fallo primario del injerto (21,5%). Los tiempos de isquemia, síndrome de reperfusión y congestión hepática no difieren entre el TH primario y el ReTH. Por el contrario, la transfusión de hematíes fue mayor en el ReTH ($6,3 \pm 4,9$ vs $3,5 \pm 3,0$ unidades, $p < 0,001$). La morbilidad y mortalidad postoperatoria (hasta los 30 días posterior al TH) fue mayor en los pacientes retrasplantados (68,4 vs 57,0%, $p = 0,04$ y 25,3 vs 10,9%, $p < 0,001$; respectivamente). La supervivencia actuarial a 1 y 5 años fue 83% y 69% en aquellos sin ReTH, 71% y 61% en ReTH precoz y 64% y 34% en ReTH tardío ($p < 0,001$).

Conclusiones: Pese a una elevada morbilidad y mortalidad del ReTH, parece que esta alternativa terapéutica continúa siendo válida en aquellos pacientes con una pérdida precoz del injerto hepático. Por el contrario, cuando la pérdida del injerto es tardía, se hace necesario definir, cuales serían los resultados mínimos aceptables para indicar el ReTH y qué pacientes se pueden beneficiar con este tratamiento.

© 2009 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rtorresquevedo@yahoo.es (R. Torres-Quevedo).

Indications and results of liver retransplantation: experience with 1181 patients in the hospital universitario La Fe

A B S T R A C T

Keywords:

Liver transplantation
Retransplant
Causes
Morbidity
Mortality
Survival

Liver retransplantation (LrT) is the only therapeutic option for irreversible failure of a hepatic graft and accounts for 2.9%–24.0% of all liver transplantations (LT). It is technically difficult and has a high level of immediate morbidity and a lower survival than primary LT. Our aim was to determine the rate of LrT and its indications, morbidity, post-operative mortality and actuarial survival in the retransplanted patient.

Patients and method: A historical cohort study of 1181 patients transplanted between 1991 and 2006.

Results: Of the 1260 LT performed, 79 were LrT. At the time of the first LT there were no differences between those patients and those that did not require an LrT. The LrT rate was 6.3% and the most frequent causes were: hepatic artery thrombosis (31.6%), recurrence of cirrhosis due the HVC (30.4%) and primary graft (21.5%). The ischemia times, perfusion syndrome and hepatic congestion were no different between the primary LT and the LrT. On the other hand, red cell transfusions were higher in LrT (6.3 ± 4.9 vs. 3.5 ± 3.0 units, $P < 0.001$). The post-operative morbidity and morbidity (up to 30 days after the LT) was higher in retransplanted patients (68.4% vs. 57.0%, $P = 0.04$ and 25.3% vs. 10.9%, $P < 0.001$; respectively). The actuarial survival at 1 and 5 years was 83% and 69% in those without LrT, 71% and 61% in early LrT and 64% and 34% in delayed LrT ($P < 0.001$).

Conclusions: Despite the increased morbidity and mortality of LrT, it appears that this treatment alternative is still valid in those patients with an early loss of the liver graft. On the other hand, when the graft loss is delayed, it needs to be defined, what would be the minimum acceptable results to indicate LrT and which patients could benefit from this treatment.

© 2009 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El trasplante hepático (ReTH) constituye la única opción terapéutica para el fracaso irreversible de un injerto hepático. En la actualidad el ReTH constituye el 2,9–24,0% de todos los trasplantes hepáticos (TH)^{1–3}. En los datos del Registro Español de Trasplante Hepático, hasta el año 2007 se habían registrado 14.852 TH, de los cuales 1.327 son ReTH, lo que representa el 8,9% del total⁴.

El ReTH es técnicamente más difícil, especialmente en el tardío, y conlleva un elevado índice de complicaciones inmediatas, destacando la hemorragia intraabdominal y, sobre todo, la infección postoperatoria, que conducen a la sepsis y el fallo multiorgánico. Tardíamente, predominan los fenómenos de recurrencia de la enfermedad de base y el rechazo crónico. Es importante destacar que el 50% de las muertes tras este procedimiento se produce en los 3 primeros meses; y que, en general los resultados del ReTH son peores que los de los TH primarios. Actualmente la supervivencia del ReTH al primer y quinto año alcanza cifras de 78,2 y 67,1% respectivamente⁵.

El principal objetivo de esta revisión fue determinar la tasa de ReTH (definida como el porcentaje de trasplantes hepáticos en el global de cada serie de trasplante)⁶; y de manera secundaria, las indicaciones de ReTH, el tipo de trasplante según el tiempo de evolución posterior al TH primario (precoz, cuando se realiza durante los primeros 30 días; o tardío cuando es posterior a este periodo)⁷, la morbilidad postoperatoria (definida como aquellas complicaciones médicas y quirúrgicas, acontecidas durante los 30 primeros días posterior al ReTH;

se incluyen infecciones, sepsis, fallo multiorgánico, hemoperitoneo postoperatorio y necesidad de reintervención quirúrgica), la mortalidad postoperatoria (definida como aquella muerte acontecida antes de los treinta primeros días postoperatorios) y la supervivencia actuarial del paciente, al primer y quinto año posterior al ReTH.

Material y método

Diseño. Estudio de cohorte histórica, sobre una población de pacientes sometidos a TH en el Hospital Universitario La Fe de Valencia (HULF), en el periodo de enero de 1991 a diciembre de 2006, con seguimiento de todos los pacientes hasta junio de 2008.

Criterios de inclusión y exclusión. Se consideran, como criterios de inclusión: todos aquellos pacientes con edad mayor o igual a 18 años y que reciben un primer trasplante hepático en el HULF; y como criterios de exclusión: los pacientes que reciben un segundo trasplante, aquellos que reciben un primer trasplante hepático con hígado reducido (split), un trasplante combinado (hígado más otro órgano) y algún trasplante diferente antes o después del TH.

Pacientes. Desde enero de 1991 hasta diciembre de 2006, se han efectuado 1.337 TH en la unidad de trasplante hepático del HULF. De ellos, 51 no cumplen criterios de inclusión (45 tienen menos de 18 años de edad al momento de TH y 6 habían recibido un primer TH en otra unidad). De los 1.286 TH incluidos, 26 poseen algún criterio de exclusión (4 son tercer TH, 3 reciben un hígado reducido, 16 corresponden a un

trasplante combinado y 3 tienen un trasplante de otro órgano). De este modo, la muestra final queda constituida por 1.260 TH, en 1.181 pacientes, con un total de 79 ReTH.

Análisis estadístico. Los datos clínicos se recogen en una base de datos ad-hoc y luego se resumen en un programa estadístico SPSS 15.0 para Windows®. Las medidas de tendencia central se resumen como media y mediana, y las de dispersión como DE y rango (valor mínimo y máximo) según corresponda a una distribución normal o no de la muestra. Como pruebas de significación se utilizan las pruebas: exacta de Fisher y Chi cuadrado, para variables discretas; y «t» de student y «U» de Mann-Whitney para variables continuas. El análisis de supervivencia se efectúa con el método de Kaplan-meier y para comparar tasas se utiliza el método de los rangos logarítmicos y el modelo de regresión de Cox.

Resultados

En el periodo de estudio, se analizaron 1.181 pacientes. La edad media al momento del primer TH fue de $52,6 \pm 9,9$ años y el 70,4% eran de género masculino. Las principales indicaciones del TH fueron cirrosis por VHC y cirrosis alcohólica (tabla 1).

Se efectuaron 79 ReTH, con una tasa de ReTH del 6,3% (79/1260).

La media de edad en el momento del TH primario fue de $47,9 \pm 11,5$ años, entre los que requirieron de un ReTH, frente a $52,9 \pm 9,7$ años en los que no lo precisaron ($p < 0,001$). El resto de características biodemográficas, indicación de TH y morbilidad postoperatoria, no difirieron de forma significativa entre grupos (tabla 1).

Tabla 1 – Características de los pacientes sin trasplante y con trasplante al momento de recibir el primer injerto hepático

Variable	Todos	Pacientes sin ReTH	Pacientes con ReTH (primer injerto)	Valor p
n	1181	1102	79	
Edad receptor	$52,6 \pm 9,9$	$52,9 \pm 9,7$	$47,9 \pm 11,5$	<0,001
Género receptor				
Hombres	831 (70,4)	783 (71,1)	48 (60,8)	0,053
Mujeres	350 (29,6)	319 (28,9)	31 (39,2)	
Indicación de TH				
Cirrosis Autoinmune	61 (5,2)	55 (5,0)	6 (7,6)	0,312
Cirrosis VHB	123 (10,4)	119 (10,8)	4 (5,1)	0,236
Cirrosis VHC	591 (50,0)	546 (49,5)	45 (57,0)	0,203
Cirrosis alcohólica	443 (37,5)	421 (38,2)	22 (27,8)	0,066
Hepatocarcinoma	330 (27,9)	309 (28,0)	21 (26,6)	0,780
Otras etiologías	81 (6,9)	71 (6,4)	10 (12,2)	0,060
Edad donante	$45,2 \pm 18,9$	$45,5 \pm 19,0$	$41,9 \pm 18,1$	0,107
Género donante				
Hombres	704 (59,6)	659 (59,8)	45 (57,0)	0,619
Mujeres	477 (40,4)	443 (40,2)	34 (43,0)	
Causa ME donante				
TCE	417 (35,3)	391 (35,5)	26 (32,9)	0,966
ACV	686 (58,1)	638 (57,9)	48 (60,8)	
Anoxia	64 (5,4)	60 (5,4)	4 (5,1)	
Tumor cerebral	14 (1,2)	13 (1,2)	1 (1,3)	
Isquemia fría	$379,1 \pm 180,3$	$378,7 \pm 180,9$	$384,8 \pm 173,0$	0,771
Isquemia caliente	$45,8 \pm 18,4$	$45,6 \pm 18,3$	$48,1 \pm 20,1$	0,276
Isquemia total	$425,0 \pm 183,3$	$424,4 \pm 183,8$	$434,0 \pm 176,8$	0,650
Consumo sangre	$3,6 \pm 3,0$	$3,5 \pm 2,9$	$4,0 \pm 3,5$	0,186
Síndrome reperfusión	212 (18,0)	201 (18,2)	11 (13,9)	0,334
Congestión hepática				
Moderada	342 (29,0)	313 (28,4)	29 (36,7)	0,290
Severa	82 (6,9)	77 (7,0)	5 (6,3)	
Morbilidad postoperatoria	666 (56,4)	628 (57,0)	38 (48,1)	0,124

VARIABLES CONTINUAS SE RESUMEN COMO PROMEDIO \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR.
VARIABLES DISCRETAS SE RESUMEN COMO N Y PORCENTAJE.

Tabla 2 – Indicaciones de retrasplante hepático

Indicación de ReTH	n (%)	Intervalo de tiempo primer y segundo injerto	
		< 30 días (precoz)	> 30 días (tardío)
Fallo primario injerto	17 (21,5)	17 (70,8)	
Trombosis arteria hepática	25 (31,6)	7 (29,2)	18 (32,7)
Budd-Chiari	3 (3,8)		3 (5,5)
Recidiva VHB	1 (1,3)		1 (1,8)
Recidiva VHC	24 (30,4)		24 (43,6)
Rechazo crónico	7 (8,9)		7 (12,7)
Reurrencia tumoral	1 (1,3)		1 (1,8)
Cirrosis biliar secundaria	1 (1,3)		1 (1,8)
Total	79 (100)	24 (100)	55 (100)

Tabla 3 – Características de los pacientes sin retrasplante y con retrasplante al momento de recibir el segundo injerto hepático

Variable	Pacientes sin ReTH	Pacientes con ReTH (segundo injerto)	Valor p
n	1102	79	
Edad receptor	52,9±9,7	49,8±11,2	0,006
Género receptor			
Hombres	783 (71,1)	48 (60,8)	0,053
Mujeres	319 (28,9)	31 (39,2)	
Edad donante	45,5±19,0	36,8±18,3	<0,001
Género donante			
Hombres	659 (59,8)	55 (69,6)	0,085
Mujeres	443 (40,2)	24 (30,4)	
Causa ME donante			
TCE	391 (35,5)	41 (51,9)	0,015
ACV	638 (57,9)	37 (46,8)	
Anoxia	60 (5,4)	1 (1,3)	
Tumor cerebral	13 (1,2)	0 (0,0)	
Isquemia fría	378,7±180,9	416,6±91,7	0,073
Isquemia caliente	45,6±18,3	46,3±24,0	0,748
Isquemia total	424,4±183,8	462,9±98,6	0,073
Consumo sangre	3,5±3,0	6,3±4,9	<0,001
Síndrome reperfusión	201 (18,2)	21 (26,6)	0,067
Congestión hepática			
Moderada	313 (28,4)	16 (20,3)	0,144
Severa	77 (7,0)	9 (11,4)	

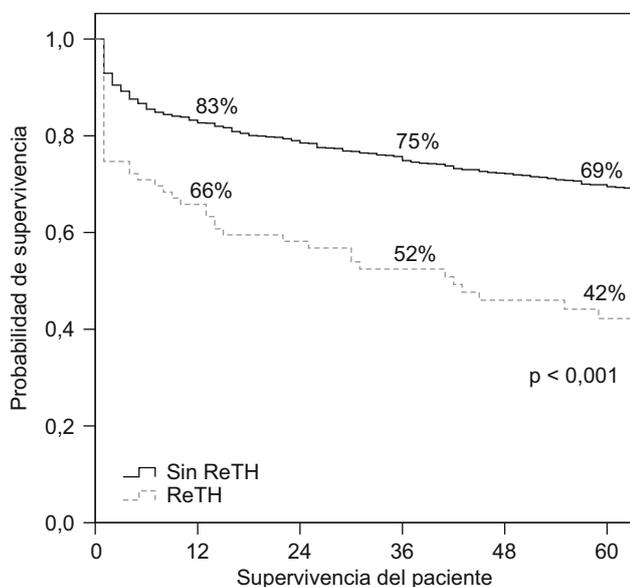
Variables continuas se resumen como promedio ± desviación estándar.
Variables discretas se resumen como n y porcentaje.

Las causas más frecuentes de ReTH fueron la trombosis de arteria hepática (31,6%), la recidiva de la cirrosis por VHC (30,4%), y el fallo primario del injerto (21,5%); y en relación al momento del ReTH, el 100% de los fallos primarios de injerto y el 28% de las trombosis de arteria hepática fueron retrasplantados antes de los 30 días de efectuado el primer TH, tal como se observa en la tabla 2.

En el momento del ReTH, la edad media de los receptores fue de 49,8±11,2 años, menor a la de pacientes no retrasplantados. Los donantes de ReTH fueron significativamente más jóvenes (36,8±18,3 vs 45,5±19,0) y la causa de muerte encefálica más frecuente fue el traumatismo craneo encefálico (51,9% vs 35,5%), a diferencia del grupo no retrasplantado en el que la principal causa de muerte fueron los accidentes

Tabla 4 – Morbilidad y mortalidad postoperatoria en pacientes sin trasplante y con trasplante hepático al momento de recibir el segundo injerto

Variable	Pacientes sin ReTH	Pacientes con ReTH (segundo injerto)	Valor p
n	1102	79	
Morbilidad perioperatoria	628 (57,0)	54 (68,4)	0,048
Distress respiratorio	22 (2,0)	4 (5,1)	0,090
Fracaso renal agudo	227 (20,6)	40 (50,6)	<0,001
Infección	144 (13,1)	22 (27,8)	<0,001
Bacteriemia	84 (7,6)	14 (17,7)	0,002
Sepsis	73 (6,6)	9 (11,4)	0,107
Fallo multiorgánico	70 (6,4)	11 (13,9)	0,010
Hemoperitoneo postoperatorio	124 (11,3)	24 (30,4)	<0,001
Mortalidad postoperatoria	120 (10,9)	20 (25,3)	<0,001

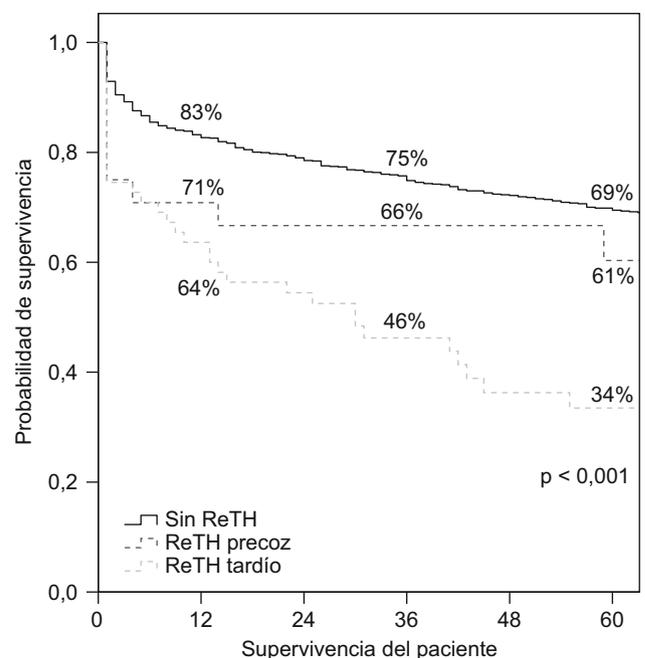
**Figura 1 – Supervivencia actuarial de pacientes sin trasplante hepático y con trasplante hepático.**

cerebro-vasculares (57,9 vs 46,8%). Estas diferencias se resumen en la tabla 3.

Con relación a la cirugía del trasplante, no se objetivaron diferencias en tiempos de isquemia fría, caliente ni total, presencia de síndrome de reperfusión, congestión hepática. Por el contrario, el consumo de sangre, cuantificado por el número de unidades de concentrados de hematies transfundidos, fue mayor en el grupo de trasplante frente a los TH primarios ($6,3 \pm 4,9$ vs $3,5 \pm 3,0$).

La morbilidad postoperatoria fue mayor en el grupo de trasplante (68,4 vs 57,0%; $p < 0,05$), siendo el riesgo relativo de 1,20 [IC_{95%}: 1,02–1,40]. También existieron diferencias estadísticamente significativas con relación al porcentaje de fracaso renal agudo, infecciones, bacteriemia, fallo multiorgánico y hemoperitoneo postoperatorio. La mortalidad postoperatoria fue mayor en los trasplantados (25,3 vs 10,9%) con un riesgo relativo del 2,32 [IC_{95%}: 1,53–3,52] (tabla 4).

La mediana de seguimiento de todos los pacientes fue de 51 (0–205) meses, con una supervivencia global media de

**Figura 2 – Supervivencia actuarial de pacientes sin trasplante hepático, y con trasplante hepático precoz y tardío.**

128,2 \pm 2,9 meses. Los pacientes trasplantados tuvieron una supervivencia global menor que la de los no trasplantados ($82,6 \pm 10,5$ vs $131,4 \pm 3,0$ meses) con un riesgo relativo de mortalidad de 1,47 [IC_{95%}: 1,26–1,71]. Finalmente, la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años para ambos grupos fue de 83, 75 y 69 vs 66%, 52% y 42% respectivamente (fig. 1).

La supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años fue significativamente mejor en los pacientes con TH primario frente a aquellos que se trasplantaron tardíamente (> 30 días del TH primario), con valores de 83, 75 y 69 vs 64%, 46% y 34% respectivamente; $p < 0,001$ (fig. 2).

Discusión

El ReTH supone el fracaso del injerto previo pero, al mismo tiempo, constituye el único tratamiento para el fallo

irreversible del injerto y representa alrededor de un 10-20% de la actividad mundial de TH⁸. Actualmente en España, la tasa de ReTH, definida como el número de ReTH por cada TH efectuado, es del 8,9%⁴, y en nuestra cohorte de pacientes analizados esta tasa fue 6,3%, lo que es significativamente menor a la media nacional. Esta diferencia tal vez puede ser explicada por los diferentes criterios de inclusión en lista de espera para ReTH que existen entre los equipos de trasplante, fundamentadas por los malos resultados obtenidos en distintas series de trasplante, la escasez de donantes óptimos, o por una alta tasa de mortalidad en lista de espera. Por otra parte, estos argumentos constituyen también un constante debate ético en relación al ReTH⁹; la escasez de órganos condiciona la optimización de las indicaciones de ReTH y en otras ocasiones los motivos de trasplantar se ve influida por las relaciones establecidas con los pacientes, por un cierto sentimiento de culpa o responsabilidad ante una inversión realizada que se ve fallar.

Cuando se efectúa el primer TH, no existen diferencias significativas entre aquellos pacientes que no se trasplantan y los que más tarde se someterán a ReTH, con la única excepción de la edad promedio al momento del TH que fue menor en los pacientes trasplantados. Sin embargo, esta diferencia no parece estar relacionada con la pérdida del primer injerto hepático, ya que hasta ahora no hay estudios que indiquen la edad del receptor se comporte como un factor de riesgo para ReTH.

Las principales causas de ReTH descritas en la literatura médica son: el fallo primario de la función del injerto, trombosis de arteria hepática, rechazo crónico y recurrencia de la enfermedad primaria^{3,10}. En nuestros pacientes, la causa de ReTH más frecuente fue la recurrencia de enfermedad primaria (33,0%), principalmente por la recidiva de cirrosis hepática por VHC (30,4%), tal cual como lo señala Landaverde et al en nuestra revisión previa¹¹ y en distintas series clínicas donde la recidiva de la enfermedad primaria representa el 8,5% (1,8-40,0%) de ReTH, siendo la recidiva de cirrosis por VHC la más importante^{1,3,8,10-20}. La indicación del ReTH por recurrencia del VHC ha aumentado a lo largo de los años, pasando de un 7% en 1990 a un 38% en 1995²¹. En la actualidad, en torno a un tercio de los sujetos trasplantados desarrollan una cirrosis del injerto en 5 años. Por otra parte, no existe una terapia antiviral profiláctica efectiva contra el VHC y el tratamiento antiviral tiene una eficacia limitada en el post-TH. Los pacientes con una cirrosis recurrente, que no responden a los antivirales, necesitan un ReTH, ya que sin este la supervivencia a 3 años es de solo 10% una vez se produce la primera descompensación²².

En orden de frecuencia, la segunda causa de ReTH en nuestra serie fue la trombosis de arteria hepática (31,6%), lo cual es más frecuente que en la totalidad de los estudios revisados, donde esta entidad clínica representa el 22,0% (8,7-29,3%) de ReTH^{1,3,8,10-20}. La trombosis de arteria hepática en el 31% de los casos debuta antes del primer mes post-TH, con una repercusión clínica importante sobre el paciente, lo que obliga al ReTH precoz. El resto aparece en forma más tardía, incluso años después, y en muchas ocasiones no existe repercusión clínica evidente, por lo que, tras el diagnóstico es más difícil establecer la indicación de ReTH^{23,24}. En nuestra serie, el 28% de las trombosis de arteria hepática fueron de

diagnóstico precoz y el 100% de estos pacientes debieron ser sometidos ReTH precoz. Solo hubo un caso de retrombosis precoz, el cual precisó de un tercer injerto hepático.

Otra motivo frecuente de ReTH en nuestros pacientes fue el fallo primario del injerto (21,5%), todos se debieron trasplantar antes del primer mes post-TH. En varias comunicaciones esta indicación de ReTH constituye el 26,1% (7,3-46,3%)^{1,3-8,10-20}. El fallo primario del injerto se describe como un proceso que debuta inmediatamente tras el TH y obliga a un ReTH urgente en el 80% de los casos; y en otras oportunidades, se inicia como una disfunción grave del injerto sin recuperar la función normal, por lo que ante el deterioro progresivo del sujeto obliga a la sustitución diferida del órgano (20%)²⁵. Su causa es desconocida, pero alteraciones en la microcirculación del hígado parecen influir en la aparición de esta patología²⁶.

Con relación a las características de los donantes para el ReTH, Linhares et al comunican que aquellos injertos de peor calidad, caracterizados por la inestabilidad hemodinámica, edad elevada y morbilidad asociada del donante, además de los daños de preservación, principalmente por largos periodos de isquemia fría; podrían explicar una mayor tasa de mortalidad de estos pacientes²⁷. En nuestra serie de pacientes trasplantados, la edad promedio de los donantes fue menor de 40 años y su principal causa de muerte encefálica fue el traumatismo craneoencefálico, en cambio en aquellos no trasplantados los donantes tienen edad promedio mayor a 45 años y con el ACV como causa de muerte encefálica más frecuente. Pese a esto, aún utilizando donantes con mejores características, la morbilidad, mortalidad y supervivencia global de los pacientes con ReTH continua siendo inferior a los no trasplantados.

En la mayoría de los estudios publicados, la edad del receptor, basados en análisis univariados o multivariados, constituye un factor de riesgo de mortalidad precoz^{8,17,28-33}. Lindares et al creen que la asociación de comorbilidades y una edad mayor al momento del ReTH pueden incrementar la tasa de mortalidad de estos pacientes²⁷. En nuestra serie, la edad de los pacientes al momento del ReTH es significativamente menor que la de aquellos no trasplantados, tampoco existen diferencias con relación a la morbilidad asociada en el periodo previo al trasplante. Sin embargo, la supervivencia global de quienes se trasplantan continua siendo significativamente menor que aquellos sin trasplante, por tanto, además de la edad y comorbilidad, deben existir otras variables que expliquen mejor la mayor tasa de mortalidad precoz y la peor supervivencia de los pacientes trasplantados.

Durante la cirugía del ReTH la hemorragia es la principal complicación quirúrgica, y se puede presentar hasta en un 36% de los pacientes. La mayoría de las veces se presenta como un sangrado difuso, sin encontrar punto sangrante hasta en un 80% de las veces y generalmente requiere de grandes cantidades de transfusiones sanguíneas y reintervenciones quirúrgicas para controlarlo^{5,34,35}. En nuestro estudio, el grupo de pacientes trasplantados se comportan de igual manera a la mayoría de las series publicadas, ya que el consumo de sangre en estos fue significativamente mayor, siendo necesario transfundir casi el doble de unidades de concentrados de hemáties que en los no trasplantados ($6,3 \pm 4,9$ vs $3,5 \pm 3,0$); y la tasa de hemoperitoneo postoperatorio y el número de

reintervenciones por esta causa fue prácticamente 3 veces mayor en aquellos pacientes con ReTH (30,4% vs 11,3%). Es importante señalar, que esta complicación es significativamente mayor en el grupo de pacientes retrasplantados en forma tardía; en ellos, el hemoperitoneo se presentó en el 36,4% (20/55). En cambio, los pacientes retrasplantados precozmente presentaron esta complicación en un 16,7% (4/24), comportándose de manera similar a los no retrasplantados.

La morbilidad, como observamos es más alta en el ReTH, fundamentalmente por las complicaciones hemorrágicas, ya comentadas; siendo también muy importantes las complicaciones infecciosas alcanzando niveles del 60%, predominando las de origen bacteriano (*enterococcus*, etc), micótico y vírico, con el CMV⁵. En nuestra serie las complicaciones infecciosas se presentaron en el 28% de los pacientes retrasplantados. Los problemas de origen vascular son también frecuentes, fundamentalmente la trombosis arterial, como hemos ya comentado, aunque en nuestro grupo solo se presentó un caso de retrombosis arterial, que corresponde a un 4% de los casos de ReTH por trombosis arterial. Las complicaciones biliares, que alcanza niveles del 23%⁵, son fundamentalmente fístulas y estenosis de la vía biliar. En nuestra serie, en el 65,8% (52 pacientes) la reconstrucción biliar se realizó con una anastomosis colédoco coledociana, termino terminal, sobre tubo drenaje Kehr. Tras la retirada del drenaje Kehr, un 11,5% presentó coleperitoneo, el cual se resolvió mediante drenaje percutáneo en el 33% y el resto en forma conservadora. Hubo 5 pacientes (6,3%) que presentaron fístula de la anastomosis biliar, 3 de ellos tenían hepaticoyunostomía y 2 anastomosis colédoco coledociana; solo un caso requirió de drenaje externo y el resto solo manejo conservador. Se presentaron 6 pacientes con estenosis biliar: 5 (6,3%) fueron del tipo anastomótico (todas sobre anastomosis colédoco-coledociana), 4 de ellas se reintervienen para hepaticoyunostomía en Y de Roux y una se manejó mediante endoprótesis biliar; y hubo un caso de estenosis no anastomótica (1,3%) que se manejó con drenaje externo-interno. Finalmente, hubo 2 pacientes (2,5%) que presentaron bilioma y que requirieron de drenaje percutáneo, y 2 pacientes (2,5%) con estenosis de papila que se solucionaron mediante papilotomía endoscópica. En total, 19 pacientes (24,1%) presentaron complicaciones biliares, cifra bastante similar a las publicadas en otras series.

La mortalidad postoperatoria es mayor en el ReTH, con cifras mayores al 20%⁵, siendo las principales causas la infección severa (40-60%), hemorragia (10-20%) y recidiva de enfermedad (6-12%)^{5,10,36}. En nuestra serie, 46 de los 79 pacientes retrasplantados (58,2%) fallecen posterior al ReTH, 20 de ellos antes de los primeros 30 días (25,3%) y 27 antes del año (34,2%). Las principales causas de mortalidad postoperatoria fueron sepsis asociada a fallo multiorgánico en un 60% y hemorragia postoperatoria en un 25%. En los pacientes con mortalidad tardía (después de los primeros 30 días post ReTH), las principales causas de muerte fueron: recidiva de enfermedad en un 38,5% (23,1% recidiva cirrosis VHC y 15,4% recidiva tumoral de hepatocarcinoma); seguido de rechazo crónico y tumores de novo, ambas con un 11,5%.

La supervivencia es marcadamente inferior en los pacientes retrasplantados. En una revisión retrospectiva de ReTH, realizada en la Universidad de California, Los Ángeles

(UCLA), la supervivencia a 1 y 5 años fue de 62% y 47% respectivamente²⁹; de igual modo Bussutil et al en una cohorte de 450 ReTH, comunican una supervivencia a 1 y 5 años del 59% y 52% respectivamente³⁷. En nuestra serie, la supervivencia actuarial de los pacientes a 1 y 5 años fue mayor en aquellos sin ReTH (83% y 69% vs 66% y 42%). Al comparar la supervivencia actuarial de los pacientes retrasplantados frente a los no retrasplantados, según la indicación de ReTH, no se objetivaron diferencias entre aquellos con retrasplante por fallo primario del injerto (765 y 63%) y trombosis de artera hepática precoz (diagnóstico y ReTH antes de 30 días del primer injerto; 57% y 57%); pero sí hubo diferencias significativas entre aquellos pacientes retrasplantados por trombosis arterial tardía (56 y 38%), recurrencia de la cirrosis por VHC (67 y 32%), y las otras indicaciones de ReTH tardío (69 y 34%), tales como cirrosis por VHB, rechazo crónico, recurrencia tumoral, cirrosis biliar secundaria y síndrome Budd-Chiari.

Pese a una elevada morbilidad y mortalidad del ReTH, parece que esta alternativa terapéutica continúa siendo válida en aquellos pacientes con una pérdida precoz del injerto hepático. Por el contrario, cuando la pérdida del injerto es tardía, sus resultados no son tan alentadores; y por tanto, en estos pacientes se hace necesario definir, cuales son los resultados mínimos aceptables para indicar el ReTH, ya que 2 de cada 3 sujetos «no» va a vivir a los 5 años posterior al ReTH.

Nuestro estudio, sin duda adolece de problemas metodológicos, puesto que es un análisis retrospectivo de una cohorte histórica, en la cual existen sesgos difíciles de controlar. Por este motivo, para poder validar nuestras conclusiones, es necesario realizar nuevos estudios, en los cuales las características basales, de los pacientes retrasplantados y no retrasplantados al momento del trasplante, sean más homogéneas. También sería importante realizar un análisis de la evolución del retrasplante según sus diferentes indicaciones, ya que es evidente que aquellos ReTH precoces evolucionan de una manera muy diferente a aquellos tardíos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Gustafsson BI, Backman L, Friman S, Herlenius G, Lindner P, Mjornstedt L, et al. Retransplantation of the liver. *Transplant Proc.* 2006;38:1438-9.
- Roayaie S, Schiano TD, Thung SN, Emre SH, Fishbein TM, Miller CM, et al. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1428-36.
- Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, et al. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. *Transplant Proc.* 2001;33:1486-7.
- Registro español de trasplante hepático 1984-2007. Décima memoria de resultados [consultado 24/9/2008]. Disponible en: <http://www.ont.es/RETH/ficherosGeneral/RETH2007.pdf>.
- Pfutzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transpl.* 2007;13:248-57.

6. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. *Cir Esp.* 2008;83:290-300.
7. Moya-Herraz A, Torres-Quevedo R, San Juan F, López-Andújar R, Montalvá E, Pareja E, et al. Indicaciones y resultados del trasplante hepático. *Cir esp.* 84: 246-50.
8. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Delvart V, Castaing D, Adam R, et al. Decision for retransplantation of the liver: an experience- and cost-based analysis. *Ann Surg.* 2002;236: 713-21.
9. Visa J. Retrasplante hepático. ¿Cumple las normas éticas de justicia redistributiva? *Cir Esp.* 1997;62:355-6.
10. Shen ZY, Zhu ZJ, Deng YL, Zheng H, Pan C, Zhang YM, et al. Liver retransplantation: report of 80 cases and review of literatura. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006;5:180-4.
11. Landaverde C, Berenguer M, Aguilera V, San Juan F, Prieto M, Berenguer J. Retrasplante hepático: análisis de los resultados en 50 pacientes. *Med Clin (Barc).* 2005;124:721-5.
12. De Carlis L, Slim AO, Giacomoni A, DiBenedetto F, Pirota V, Lauterio A, et al. Liver retransplantation: indications and results over a 15-year experience. *Transplant Proc.* 2001;33:1411-3.
13. Reed A, Howard RJ, Fujita S, Foley DP, Langham MR, Schold JD, et al. Liver retransplantation: a single-center outcome and financial analysis. *Transplant Proc.* 2005;37:1161-3.
14. Postma R, Haagsma EB, Peeters PM, van den Berg AP, Slooff MJ. Retransplantation of the liver in adults: outcome and predictive factors for survival. *Transpl Int.* 2004;17:234-40.
15. Bilbao I, Figueras J, Grande L, Cleries M, Jaurrieta E, Visa J, et al. Risk factors for death following liver retransplantation. *Transplant Proc.* 2003;35:1871-3.
16. Jiménez M, Turrión VS, Lucena JL, Alvira LG, Ardaiz J. Late liver retransplantation versus early liver retransplantation: indications and results. *Transplant Proc.* 2002;34:304-5.
17. Meneu Diaz JC, Moreno González E, Vicente E, Garcia I, Nuno J, Loinaz C, et al. Early mortality in liver retransplantation: a multivariate analysis of risk factors. *Transplant Proc.* 2002;34:301-2.
18. Meneu Diaz JC, Vicente E, Moreno González E, Jiménez C, Nuno J, Lopez-Hervas P, et al. Indications for liver retransplantation: 1087 orthotopic liver transplantation between 1986 and 1997. *Transplant Proc.* 2002;34:306.
19. Sanchez-Bueno F, Acosta F, Ramirez P, Robles R, Rodríguez JM, Munitiz V, et al. Incidence and survival rate of hepatic retransplantation in a series of 300 orthotopic liver transplants. *Transplant Proc.* 2000;32:2671-2.
20. Kim WR, Wiesner RH, Poterucha JJ, Therneau TM, Malinchoc M, Benson JT, et al. Hepatic retransplantation in cholestatic liver disease: impact of the interval to retransplantation on survival and resource utilization. *Hepatology.* 1999;30:395-400.
21. Rosen HR, Martin P. Hepatitis C infection in patients undergoing liver retransplantation. *Transplantation.* 1998;66: 1612-6.
22. Leonardi MI, Boin I, Leonardi LS. Late hepatic artery thrombosis after liver transplantation: clinical setting and risk factors. *Transplant Proc.* 2004;36:967-9.
23. Berenguer M, Prieto M, Palau A, Rayón JM, Carrasco D, San Juan F, et al. Sever recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrosis. *Liver Transpl.* 2003;9:228-35.
24. Oh CK, Pelletier SJ, Sawyer RG, Dacus AR, McCullough CS, Pruett TL, et al. Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation.* 2001;71:767-72.
25. Registro europeo de trasplante hepático (ELTR). [actualizado 6/2007; consultado 15/7/2007]. Disponible URL: <http://www.eltr.org>.
26. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl.* 2007;13:227-33.
27. Linhares MM, Azoulay D, Matos D, Castelo-Filho A, Triviño T, Goldenberg A, et al. Liver retransplantation: a model for determining long-term survival. *Transplantation.* 2006;81: 1016-1021.
28. Rosen HR, Prieto M, Casanovas-Taltavull T, Cuervas-Mons V, Guckelberger O, Muiesan P, et al. Validations and refinement of survival models for liver retransplantation. *Hepatology.* 2003;38:460-9.
29. Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H, Morrisey M, Farmer DG, Farmer DA, et al. Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg.* 1997;226:408-18.
30. Doyle HR, Morelli F, McMichael J, Doria C, Aldrighetti L, Starlz TE, et al. Hepatic retransplantation – an analysis of risk factors associated with outcome. *Transplantation.* 1996;61:1499-505.
31. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann JF, Holt C, et al. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg.* 2002;236:3153.
32. Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology.* 1999;29:365-70.
33. Zimmerman MA, Ghobrial RM. When shouldn't we retransplant? *Liver Transpl.* 2005;11(Suppl 1):S14-20.
34. Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, Bodian CA, Miller CM, Emre S, et al. Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality. *Liver Transpl.* 2000;6:174-9.
35. Bilbao I, Figueras J, Grande L, Cleries M, Jaurrieta E, Visa J, et al. Risk factors for death following liver retransplantation. *Transplant Proc.* 2003;35:1871-3.
36. Onaca N, Levy MF, Ueno T, Martin AP, Sanchez EQ, Chinnakotla S, et al. An outcome comparison between primary liver transplantation and retransplantation based on the pretransplant MELD score. *Transpl Int.* 2006;19:282-7.
37. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades. *Ann Surg.* 2005;241: 905-18.